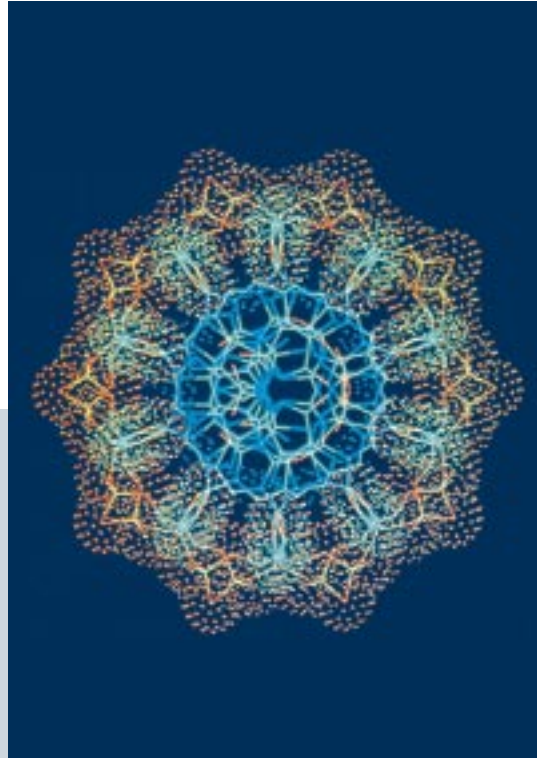


Ausblick: Mehr Wissen für die Medizin

Die Medizin verändert sich. Die neuen Methoden und Erkenntnisse aus Genetik, Genomik und Proteomik erlauben einen tieferen Blick auf die molekularen Ursachen von Krankheiten. Auf diese Weise wird es möglich, immer mehr auf die Unterschiede zwischen Patienten einzugehen – der Weg in eine individuellere Medizin ist längst eingeschlagen. Noch mehr als bisher wird aber deutlich werden: Krankheit ist nicht gleich Krankheit, und eine gute Therapie muss nicht immer wirkungsvoll sein.



Die Medizin verändert sich. Genomik, Proteomik und die anderen Bereiche der Molekularbiologie liefern ständig neue Erkenntnisse, und aus der Technik drängen moderne Methoden zur Miniaturisierung, Automatisierung und Parallelisierung von Forschung und Entwicklung auf den Markt. Mit der molekularen Diagnostik rückt ein völlig neuer Ansatz ins Blickfeld des Interesses, welcher die therapeutische Praxis nachhaltig beeinflusst. Und immer mehr nimmt die Medizin Rücksicht darauf, dass bei ihren Patienten auch scheinbar einheitliche Krankheitsbilder durchaus differenzierte Gründe haben können und daher individuelle Therapien verlangen.

Auf wirtschaftlicher Seite stehen etablierte Pharmaunternehmen und noch junge Biotechunternehmen im Wettlauf um geeignete Zielmoleküle und neue Wirkstoffe. Gleichzeitig wird die Entwicklung neuer Medikamente bis zu ihrer Zulassung immer langwieriger und teurer. Das wirtschaftliche Risiko der traditionellen Arzneimittelforschung wird größer und ihr Beitrag zu wirklich bedeutenden Neuerungen schwieriger. Trotz aller Erfolge der Vergangenheit sind die therapeutischen Möglichkeiten für viele der großen Volkskrankheiten bislang noch unbefriedigend. Eine Zeit des Umbruchs steht an.

Krankheit ist nicht gleich Krankheit

Zugrunde liegt diesem Umbruch zunächst einmal die Erkenntnis, dass Krankheit nicht gleich Krankheit ist. Inzwischen ist klar, dass nur der weitaus geringste Teil der menschlichen Krankheiten einfache, möglicherweise gar singuläre Gründe hat; letztlich betrifft dies nur eine Handvoll Erbkrankheiten sowie einige schwere Infektionen. Und selbst bei diesen wenigen Beispielen – dazu gehören Mukoviszidose und Hämophilie ebenso wie Tuberkulose und Aids – schwankt das individuelle Ausmaß der Symptome so stark, dass man auch hier von einem komplexen Krankheitsbild sprechen muss. Nach Jahrzehnten der genetischen und einigen Jahren der genomischen Forschung ist heute klar, dass der genetische Hintergrund der betroffenen Personen eine erhebliche Rolle für den Verlauf fast aller Krankheiten spielt. Bei Infektionen kommt als einflussreicher Faktor auch noch die mehr oder weniger variable Genetik der Erreger hinzu.

Diese Erkenntnisse sind weder allzu neu noch überraschend – und doch stellen sie die Medizin vor ein großes Problem. Denn bis heute herrscht dort weitgehend das Dogma: «Eine Krankheit – eine Therapie». Wenn nun Krankheit nicht mehr gleich

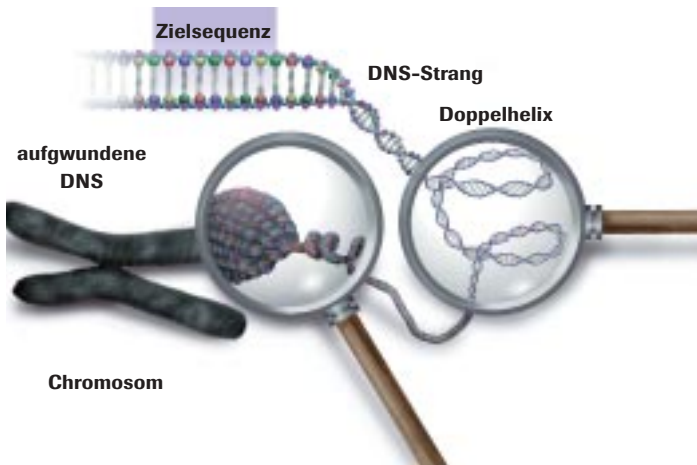
Krankheit ist, sind also viele Therapien falsch oder zumindest unzureichend. Auch wenn differenziertere Diagnosen schon immer eine Triebfeder medizinischen Fortschritts waren, so ist heute doch die Dimension des neu erworbenen Wissens enorm. Das macht in vielen Fällen ein Umdenken nötig: Vorhandene Wirkstoffe werden an Einsatzmöglichkeiten verlieren, neue Arzneimittel werden umso nötiger. Und um anstelle von groben Krankheitsbildern nun feine Varianten einer Krankheit zu unterscheiden, bedarf es einer neuen, molekularen Diagnostik.

Folge: Neue Rolle der Diagnostik

Tatsächlich treffen sich nun erstmals in der Geschichte der Medizin Diagnose und Therapie auf Augenhöhe – genau gesagt auf molekularer Ebene. Während Therapien mit Medikamenten schon immer in das molekulare Netzwerk unseres Körpers eingegriffen haben, werden die Diagnosen, welche diesen Therapien zugrunde liegen, noch heute meist aufgrund physiologischer Faktoren, das heißt körperlicher Symptome gefällt. Man betrachtet also die Folgen einer Krankheit, um deren Ursache zu bekämpfen – ein Vorgehen, das dem komplexen Hintergrund der allermeisten Krankheiten nicht gerecht wird.

Neue biologische Testverfahren machen es nun erstmals möglich, die tatsächlichen molekularen Ursachen von Krankheiten bei Patienten routinemäßig zu ergründen. Das Neue an dieser Entwicklung steckt dabei in dem Wort «Routine»: Natürlich wird der molekulare Hintergrund von Krankheiten schon seit langem an Betroffenen untersucht; jedoch waren die in der Forschung eingesetzten Methoden aufgrund ihres Preises und des nötigen Aufwands nicht auf die routinemäßige Untersuchung von Patienten übertragbar. Heute dagegen stehen mit der PCR – insbesondere ihrer quantitativen Form – und den immer weiter entwickelten DNS-Chips solche Möglichkeiten zur Verfügung. Diese Methoden werden in den nächsten Jahren in vielen Bereichen der Medizin die herkömmliche Diagnostik ergänzen, wenn nicht gar verdrängen – ein Prozess, der vermutlich eine enorme Eigendynamik entwickeln wird: Je mehr PCR und DNS-Chips Verbreitung finden, umso billiger und vielfältiger wird das Angebot werden – was die Verbreitung der Techniken zusätzlich beschleunigen dürfte.

Der molekularen Diagnostik kommt daher eine Schlüsselrolle bei der derzeitigen raschen Weiterentwicklung der Medizin zu. Ihre Aufgaben sind dabei vielfältig:



Mit der PCR können gezielt DNS-Sequenzen vervielfältigt werden.

- **Neue Therapien.** Erst eine differenzierte, molekulare Diagnose schafft die Voraussetzungen für den Einsatz neuer Wirkstoffe, die auf die komplexen Grundlagen von Krankheiten Rücksicht nehmen.
- **Screening.** Reihenuntersuchungen sind schon heute ein wichtiges Instrument in der Gesundheitsvorsorge; getestet werden derzeit vor allem Krebserkrankungen, Blutzucker, Knochendichte und Blutdruck. In Zukunft werden diese Untersuchungen sicherlich in dem Maße ausgeweitet werden, in dem sich unser Wissen vertieft: auf andere, verbreitete Krankheiten wie Arthrose, Schizophrenie und Epilepsie sowie auf Infektionskrankheiten wie Hepatitis C und Tuberkulose. Die molekulare Diagnostik durch PCR, DNS-Chips und andere Methoden hat das Potenzial, die Treffsicherheit der Screenings – und damit auch deren Akzeptanz – deutlich zu erhöhen und deren Entwicklung und Verbreitung voranzutreiben.
- **Gentests.** Die genetische Veranlagung ist von erheblicher Bedeutung für die Prognose und Vorsorge von Krankheiten. Bei Gentests sind PCR und in zunehmendem Maße auch DNS-Chips bereits im Einsatz.
- **Hygiene.** Ein Randaspekt, der allerdings in den nächsten Jahren stark an Bedeutung zu gewinnen verspricht, ist die Suche nach und Identifizierung von Erregern in Krankenhäusern, Lebensmitteln, Blutspenden und anderen möglichen Verbreitungswegen. Auch hier sind Techniken wie PCR und

DNS-Chips die schnellsten Methoden, um die Erreger frühzeitig zu erkennen.

Therapie ist nicht gleich Therapie

Die Erkenntnis, dass Krankheiten trotz gleicher Symptome unterschiedliche Ursachen haben können, ist nicht neu. Neu ist jedoch das molekularbiologische Verständnis, mit dem die Medizin heute auf die individuellen genetischen Unterschiede zwischen Patienten und ihre Auswirkungen auf die Behandlung von Krankheiten eingehen kann. Anders ausgedrückt: Auch Therapie ist nicht gleich Therapie. Selbst bei gleicher Krankheit kann ein Wirkstoff bei der einen Patientin richtig und beim nächsten Patienten falsch sein – weil Arzneimittel bei jedem Menschen unterschiedlich wirksam und verträglich sein können. Mit den Gründen dafür beschäftigt sich seit über 100 Jahren die Pharmakogenetik, aber erst molekulargenetische Methoden haben hier die Möglichkeit gebracht, diese Gesichtspunkte auch praktisch in die Heilkunde einzubeziehen.

Nun rüttelt die Pharmakogenetik an der zweiten Hälfte des Dogmas «Eine Krankheit – eine Therapie»: Die Wahl der richtigen Therapie wird in Zukunft nicht mehr nur von der diagnostizierten Krankheit abhängen, sondern auch vom individuellen Umgang des Körpers mit den betreffenden Wirkstoffen. Zwei eng zusammenhängende Faktoren gilt es dabei zu berücksichtigen:

- **Genetische Faktoren.** Die Pharmakogenetik untersucht den Zusammenhang zwischen interindividuellen genetischen Variationen und der Reaktion unseres Körpers auf Arzneimittel. Genetische Unterschiede können bewirken, dass Wirkstoffe zu schnell oder zu langsam aufgenommen, umgebaut oder ausgeschieden werden, dass sie nicht in der richtigen Menge an den gewünschten Ort gelangen oder dass sie unerwünschte oder gar gefährliche Nebenwirkungen hervorrufen. Diese genetisch bedingten Unwägbarkeiten in der Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten auszuschließen, ist eine der größten pharmazeutischen Aufgaben der nächsten Jahrzehnte.
- **Umwelteinflüsse.** Einen mindestens ebenso großen Beitrag zur Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln leisten äußere Faktoren. Darunter fällt zunächst einmal die Ernährung: Bestandteile unserer Nahrung können mit Arzneistoffen in Wechselwirkung treten, ihre Aufnahme beschleunigen

oder verhindern, ihre Ausscheidung und Verwendung beeinflussen. Das gleiche gilt für Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten, die sich in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken, beschränken oder auch Nebenwirkungen fördern können. Auch äußere Stressfaktoren wie die körperliche und geistige Fitness der Betroffenen, Umweltgifte, Strahlung, Temperatur und so weiter können die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten beeinflussen. Die Umwelteinflüsse bei einzelnen Patienten sind praktisch nicht gänzlich zu erfassen, außerdem sind sie veränderlich – aber sie sind daher auch beeinflussbar. Für Genvarianten gilt Letzteres nicht; und umso wichtiger ist es, ihren Beitrag zum Umgang des Körpers mit Arzneimitteln zu kennen.

Folge: Individualisierung der Medizin

Wenn nun genetische Faktoren zur Grundlage zukünftiger Therapien werden, führt das zwangsläufig zu einer individuelleren Medizin. «Individuell» bedeutet allerdings in diesem Zusammenhang nicht, dass es irgendwann für jede Patientin und jeden Patienten eine eigene Therapie geben wird. Eher wird es ein weitaus größeres Spektrum an Therapieangeboten geben, aus dem dann die Ärzte das für ihre jeweiligen Patienten individuell geeignetste Mittel auswählen. Natürlich gibt es diese Wahlmöglichkeiten zumindest bei einigen Krankheiten schon heute; ihre Zahl wird jedoch größer werden und damit – hoffentlich – auch der Behandlungserfolg. Zwangsläufig werden dadurch die Zielgruppen für Medikamente kleiner: Der Anwendungsbereich neuer Wirkstoffe wird nicht nur durch die molekularen Ursachen einer Krankheit bestimmt, sondern auch durch das pharmakogenetische Profil der betroffenen Patienten. Das ist Neuland in der Pharmazie.

Patienten werden also erwarten können, dass ein verschriebenes Medikament für sie in Zukunft mit einer größeren Wahrscheinlichkeit als heute wirklich geeignet ist. Derzeit kann die Wirkung praktisch aller verwendeten Medikamente mehr oder weniger stark schwanken, und in extremen Fällen ist dabei die mangelhafte Wirksamkeit sogar die Regel (siehe Kasten). Ähnlich unbefriedigend ist heute noch vielfach die Sicherheit von Arzneimitteln: Etwa drei von tausend Patienten sterben an schweren Nebenwirkungen wichtiger Medikamente. Auch diese Zahl gilt es zu verringern: Das auch gelegentliche Auftreten solch schwerer Nebenwirkungen kann nur dann akzeptabel sein, wenn ein

Große Schwankungen: Wirksamkeit von Arzneien

| Wirkstoffklasse | Mangelhafte Wirksamkeit |
|-------------------------|-------------------------|
| AT2-Antagonisten | 10 – 25% |
| SSRI | 10 – 25% |
| ACE-Inhibitoren | 10 – 30% |
| Betablocker | 15 – 25% |
| Trizycl. Antidepressiva | 20 – 50% |
| HMG-CoAR-I | 30 – 70% |
| Beta-2-Antagonisten | 40 – 70% |

Die Wirksamkeit von Arzneimitteln ist oft unbefriedigend und kann zum Teil extrem schwanken. In der Tabelle ist die Häufigkeit solcher mangelhafter Wirksamkeit für einige wichtige Wirkstoffklassen angegeben.

Angiotensin II (AT2)-Antagonisten sind ebenso wie ACE-Inhibitoren (*Angiotensin-Converting Enzyme*) blutdrucksenkende Mittel und kommen auch bei Herzinsuffizienz zum Einsatz. Ähnliches gilt für Betablocker. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) werden als Psychopharmaka eingesetzt, v.a. gegen Zwangsstörungen und – ebenso wie die Trizyclischen Antidepressiva – gegen Depressionen. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (HMG-CoAR-I) sind besser bekannt unter dem Namen „Statine“ und wirken Cholesterin-senkend. Beta-2-Antagonisten schließlich sind wichtige Asthma-Mittel.

Leiden vergleichsweise selten oder unerforscht ist und die Therapiemöglichkeiten und Erfahrungen damit eingeschränkt sind. Auf die Ärzte kommt entsprechend eine veränderte, erweiterte Verantwortung zu: Sie werden sich völlig neuen diagnostischen Möglichkeiten, einem deutlich erweiterten Therapieangebot und einer – das zeichnet sich durch die Verbreitung des Internets schon jetzt ab – erheblich besser informierten und selbstbewussteren Patientenschaft gegenübersehen.

Folge: Integrierte Gesundheitsversorgung

Das heißt: Die Ansprüche an die veränderte Medizin werden wachsen. Eine Neuerung bedingt dabei die andere. Individuelle Therapien bedürfen einer individuellen Diagnose. Molekulare Diagnosen fordern eine differenzierte Therapie. Und beide Seiten, Diagnose und Therapie, sind abhängig von den technischen Möglichkeiten, die sich rasant fortentwickeln. Tatsächlich findet zurzeit eine Synthese statt: Forschung und Entwicklung, Diagnose und Therapie, Information und Prävention wachsen zusammen. Der Schlüssel zu einer erfolgreichen Gesundheitsversorgung liegt in der integrierten Medizin.

Denn wenn die neuen Möglichkeiten in der Medizin tatsächlich einen Fortschritt bringen sollen, müssen sie ineinander greifen. Der Begriff der Diagnose wird erweitert werden müssen: Zur Symptomatik und zu den klinischen Befunden kommt der molekulare Hintergrund der Krankheit und ihrer Therapie. Dazu

kommt der bislang wenig entwickelte Bereich der Prävention, welcher sich heute noch in den meisten Fällen auf frische Luft und gesundes Essen beschränkt. Die Untersuchung – also Diagnose – der genetischen Veranlagung wird hier in Zukunft einen deutlich größeren Stellenwert einnehmen. Auf diese Weise wird sie auch eine spezifischere Beratung der Patienten erlauben, wie dies beispielsweise heute schon bei der Cholesterinsenkung der Fall ist.

Die Therapie schließt sich dem nahtlos an. Je früher eine Störung erkannt wird, umso leichter ist sie zu beheben – eine alte Erkenntnis, die im Zusammenhang mit den Möglichkeiten einer frühzeitigen, molekularen Diagnose neue Aktualität erlangen kann. Das gilt dann erst recht, wenn der differenzierten Diagnose auch entsprechend individualisierte Therapien gegenüberstehen: Fortschritt findet erst dann statt, wenn beide Seiten sich bewegen.

Das Zusammenwirken dieser Entwicklungen erfordert ein hohes Maß an Koordination, Information und vor allem auch Kooperation. Zugleich wird diese Entwicklung neue Herausforderungen und Fragen ethischer, sozialer und rechtlicher Natur aufwerfen.

Folge: Umbruch in der pharmazeutischen Industrie

Für die pharmazeutische Industrie bedeuten diese Entwicklungen ein kontinuierliches Umdenken: Der Markt für Gesundheitsversorgung wird neu geordnet. Hier ist der Umbruch schon in vollem Gange. Neue Strategien, Allianzen und ein neuer Wettbewerb zeichnen sich ab:

1. **Integration von Diagnose und Therapie.** Je stärker in Diagnose und Therapie die Unterschiede zwischen den Menschen erfasst und berücksichtigt werden, desto schwieriger sind diese beiden Felder zu trennen. Hier ist eine enge Zusammenarbeit nötig: Medikamente, deren Verschreibung von pharmakogenetischen Gesichtspunkten abhängt, werden nur in Verbindung mit einer entsprechenden Testmöglichkeit angewendet werden können. So muss zum Beispiel zunächst eine bestimmte genetische Variation in den Patienten gefunden worden sein, damit man ein auf diese Variation angepasstes Medikament sinnvoll einsetzen kann. Und weil die Entwicklung von Diagnostikum und Therapeutikum damit in gewissem Maße zusammenhängt, werden solche Unternehmen, die in beiden Feldern Kompetenzen haben, im Vorteil sein. Dafür müssen die Kompetenzen ent-

weder in einer Firma gebündelt sein oder durch enge Allianzen zusammengeführt werden. Traditionelle Schranken zwischen diesen Bereichen werden daher weitgehend fallen.

2. **Höheres Entwicklungsrisiko.** Dass die therapeutischen Möglichkeiten bei den meisten großen Volkskrankheiten immer noch unbefriedigend sind, bedeutet vor allem eines: Es ist eine größere Risikobereitschaft zur Entwicklung neuer Wirkstoffe und Wirkmechanismen nötig. Sicherlich wird es auch in Zukunft noch seltene Überraschungen geben, bei denen altbekannte Moleküle ungeahnte Fähigkeiten zeigen. Aber der größte Teil des medizinischen Fortschritts wird durch das Beschreiten neuer Wege erreicht werden müssen – das heißt über neue Targets, also jene Zielmoleküle, welche schon heute der am heißesten umkämpfte Gegenstand medizinischer Forschung sind. Neue Diagnosen, neue Targets, neue Wirkstoffklassen – das bedeutet vor allem einen erheblich größeren Forschungs- und Entwicklungsaufwand bei weiterhin großem Fehlschlagrisiko. Dennoch kann sich dieser Aufwand lohnen: Erfolgreiche Entwicklungen, die bislang noch nicht abgedeckte medizinische Bedürfnisse treffen, werden ein erhebliches Umsatzpotenzial haben.
3. **Kleinere Zielgruppen.** Der Weg in eine individuellere Medizin bedeutet zwangsläufig, dass ein neues Medikament nur noch bei einem eingeschränkten Patientenkreis sinnvoll eingesetzt werden kann. Zunächst einmal schränkt das die Absatzmöglichkeiten ein – und macht damit das Erwirtschaften des Forschungs- und Entwicklungsaufwands schwieriger. Aber die Entwicklung solcher Wirkstoffe birgt auch Vorteile. So ist die Wirksamkeit dieser Medikamente aufgrund ihrer gezielten Wirkung größer, was erstens das Fehlschlagrisiko in späten Phasen der Entwicklung einschränken sollte und zweitens die Akzeptanz bei den Patienten erhöht, die Zahl von Therapieabbrüchen also vermindert. Das tatsächliche Verhältnis von Aufwand und Ertrag kann daher durchaus attraktiv sein.
4. **Wettbewerb durch Biotechnologie.** Mit einem erheblichen Aufwand an Wagniskapital dringen junge Biotechnologie-Firmen in den Markt für neue, aufgrund molekularer Erkenntnisse entwickelter, Medikamente vor. Kennzeichnend sind dabei Wirkstoffentwicklungen mit erheblichem Risiko, aber auch besonders großem Umsatzpotenzial. Die Pioniere der Branche wie die amerikanischen Unternehmen Amgen oder Genentech sind längst ebenbürtige Konkurrenten traditioneller Pharmaunternehmen geworden, welche ihrerseits

fast durchweg auf die neuen Herausforderungen eingegangen sind – entweder durch den Aufbau eigener Abteilungen, durch gezielte Allianzen oder durch den Zukauf viel versprechender, innovativer Unternehmen der Branche.

5. **Gestiegene Anforderungen.** Neue Möglichkeiten bringen auch neue Pflichten mit sich: Die Pharmakogenetik wird sich sicherlich in nicht allzu ferner Zukunft auch in den Anforderungen der Gesundheits- und Zulassungsbehörden widerspiegeln. Zugleich werden vermutlich auch die Patienten – nach einer mehr oder weniger langen Gewöhnungsphase – an ihre Medikamente größere Anforderungen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit stellen.

Hohe Hürden, hohes Ziel

International tätige Healthcare-Unternehmen werden sich dieser Entwicklung kaum entziehen können. Ganz im Gegenteil: Ihre aktive Teilnahme an diesem Prozess der Veränderung ist eine seiner Grundlagen – wobei «Veränderung» hier keine Revolution bedeutet, sondern eher eine evolutionäre, konsequente Fortentwicklung hin zu aussagekräftigeren Untersuchungen und besseren, sichereren Medikamenten. Dafür sorgt schon die Tatsache, dass vor der Entwicklung individuellerer Diagnostika und Therapien viele Jahre harter und präziser Forschungsarbeit stehen. Auch wird in vielen Fällen noch zwischen möglich und sinnvoll, wünschenswert und bezahlbar unterschieden werden müssen: So ist etwa bisher nicht absehbar, wie groß ein Patientenkreis sein muss, um dafür noch wirtschaftlich sinnvoll bezahlbare Medikamente entwickeln zu können – zumindest, solange nicht andere Formen der Zusammenarbeit zwischen Gesellschaft und Industrie greifen, wie etwa im Fall der so genannten Orphan-Disease-Programme für besonders seltene «Waisen-Krankheiten». Dennoch bergen die Fortschritte auf wissenschaftlicher und technischer Seite große Chancen für die Medizin. Denn individuellere Diagnosen und Therapien versprechen auch eine deutlich größere Wirksamkeit bei erheblich weniger Nebenwirkungen. Zugleich können damit Krankheiten ursächlich bekämpft werden, bei denen bisher – und das oft unzureichend – nur die Symptome behandelt wurden. Bei allen wirtschaftlichen und ethischen Unwägbarkeiten bedeuten daher die neuen Möglichkeiten in gewisser Hinsicht auch die Pflicht, die neuen Erkenntnisse der molekularen Medizin konkret zum Wohl der Patienten anzuwenden.